

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1972 - N° 331

**SYNDROME OCULO-CEREBELLO-
MYOCLONIQUE ET NEUROBLASTOME**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Décembre 1972

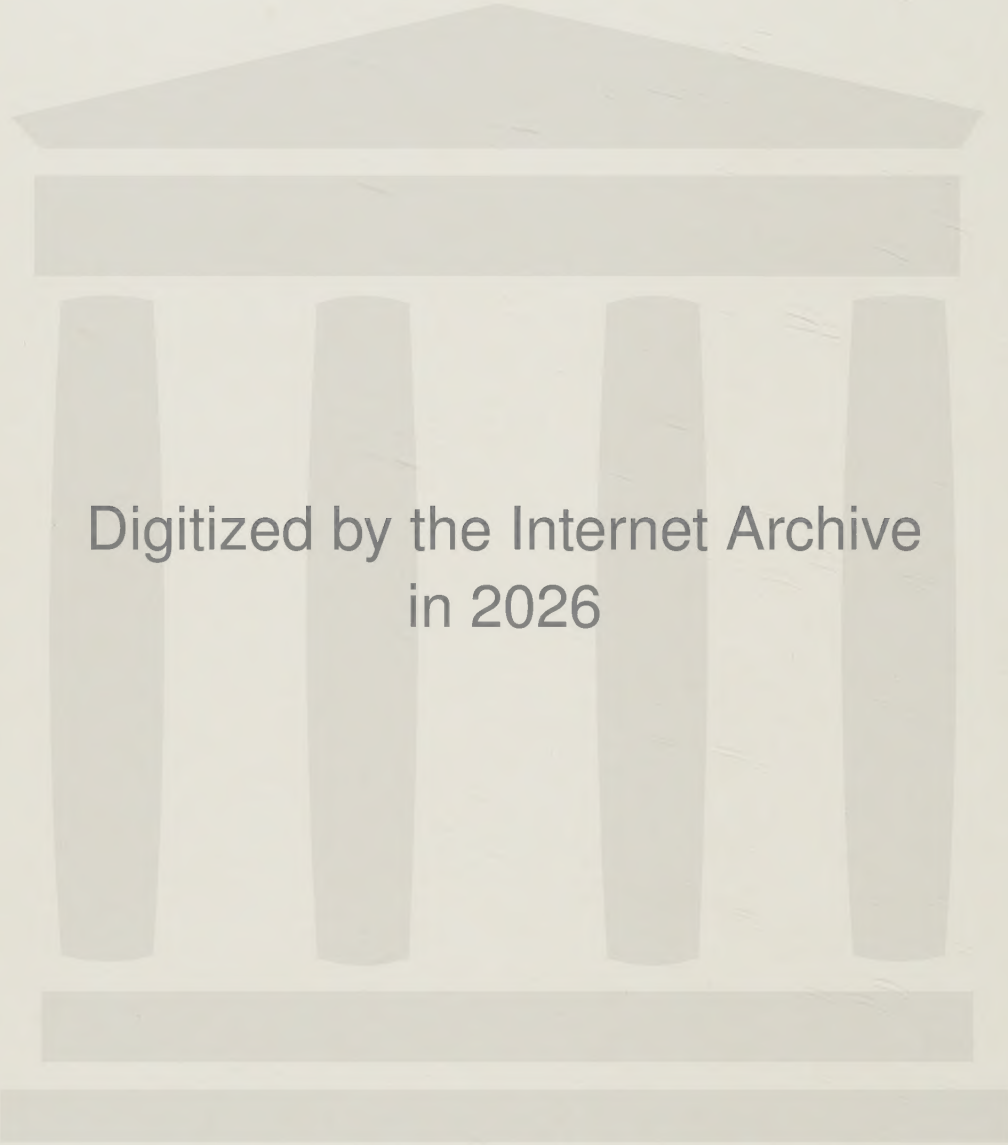
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Liliane ALEX

née le 31 Mai 1946

à CUISEAUX - 71



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546306_0022

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -

U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1972 - N°

**SYNDROME OCULO-CEREBELLO-
MYOCLONIQUE ET NEUROBLASTOME**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Décembre 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Liliane ALEX

née le 31 Mai 1946

à CUISEAUX - 71

U N I V E R S I T E C L A U D E - B E R N A R D
=====

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINÉ

=====

- Secrétaire Général : P. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

Médecine

- Grange-Blanche - Directeur : Professeur D. GERMAIN
- Alexis-Carrel - Directeur : Professeur C. GIROD
- Lyon Sud-Ouest - Directeur : Professeur L.F. TOLOT
- Lyon-Nord - Directeur : Professeur A. BERTOYE

Biologie humaine - Directeur : Docteur R. CZYBA (Maître de Conférences Agrégé)

Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur P. MOUNIER-KUHN

Sciences Pharmaceutiques - Directeur : M. CARRAZ (Maître de Conférences Agrégé)

Sciences Odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Directeur : Pr
A. MILLON

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUFAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur L. DAVID

Biodynamique et Psychopédagogie - Directeur : Professeur R. FONTANGES

Institut Universitaire de Technologie n° 1 - Directeur : Pr B. POUYET

Institut Universitaire de Technologie n° 2 - Directeur : Pr J. GALLET

Observatoire - Directeur : Professeur J.H. BIGAY

Physique Nucléaire - Directeur : Professeur A. SARRAZIN

Mécanique - Directeur : Professeur J. MATHIEU

A MES PARENTS,

A TOUS LES MIENS,

Je ne puis, ni ne saurais d'ailleurs,
leur exprimer ici toute mon affection
et toute ma gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LARBRE,

que nous remercions non seulement pour
l'aide toujours bienveillante qu'il nous
a patiemment accordée durant la prépa-
ration de cette thèse, mais aussi pour
tout ce que nous avons reçu pendant les
six mois passés dans son service.

A MESSIEURS LE PROFESSEUR M. BETHENOD
LE PROFESSEUR R. GILLY
LE DOCTEUR M. HERMIER,

que nous remercions d'avoir
accepté, avec une amabilité
à laquelle nous avons été
très sensible, de composer
notre jury.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

H. LIARAS
P. MICHAUD
P. CROIZAT
L. REVOL
M. LEVRAT
J. THIVOLET
E. LEJEUNE

de l'enseignement desquels nous avons
bénéficié en tant qu'externe ; nous les
remercions pour tout ce qu'ils nous ont
appris, mais aussi pour l'agréable cli-
mat que nous avons connu dans leurs ser-
vices.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. CARLOT
ET A SA FAMILLE,

Leur bonté, leur délicatesse
toujours en éveil m'ont permis
d'"entrer dans le métier" avec
le maximum d'atouts.

A MADemoisELLE A. MARIE

A TOUS MES AMIS

I N T R O D U C T I O N

En 1927, CUSHING et WOLBACH (1) publiaient le cas d'une fillette de 2 ans présentant un neuroblastome para-vertébral, dont la résection partielle fut suivie, 9 mois plus tard, de l'apparition d'un syndrome cérébelleux avec importants mouvements nystagmiformes des yeux, dont l'évolution fut favorable. C'est sans doute la première fois que la coexistence d'un neuroblastome et d'un syndrome neurologique particulier a été observée.

Nous appuyant sur des publications beaucoup plus récentes et sur 2 observations personnelles, nous nous proposons d'étudier ici "le syndrome oculo-^{cérébello-}myoclonique avec neuroblastome", c'est-à-dire l'association troublante de cette tumeur sympathique maligne, particulièrement fréquente chez le jeune enfant, et d'un syndrome neurologique caractérisé par :

- des troubles cérébelleux où l'ataxie prédomine
- des myoclonies, qui sont des secousses des muscles squelettiques, secousses asymétriques, diffuses, asynchrones, irrégulières, survenant de façon soudaine, parfois si intenses qu'elles masquent le syndrome cérébelleux
- des opsoclonies, qui sont des secousses oculaires rapides, anarchiques, de grande amplitude, se produisant dans tous les plans (avec une dominante horizontale), en salves, parfois chaotiques ; définies par ORZECOWSKI (2), elles semblent être le résultat de clonies des muscles oculaires.

Nous ferons, dans un deuxième chapitre, une étude synthétique des différentes observations rapportées dans le chapitre I ; enfin, avant d'aborder le problème étiopathogénique, nous discuterons de la place du neuroblastome dans les Encéphalopathies myocloniques avec opsoclonies.

I - L E S O B S E R V A T I O N S -----

I - NOS OBSERVATIONS PERSONNELLES (14) =====

- N° 1

Le 30 janvier 1970, Bernard D..., né le 11 janvier 1969, était admis à l'Hôpital Debrousse dans le service du Professeur LARBRE, avec le diagnostic "d'encéphalite aiguë probable". C'était sa première maladie et son développement psychomoteur avait été jusqu'alors strictement normal. Cette prétendue encéphalite avait débuté 3 semaines plus tôt, sans syndrome infectieux préalable ou concomitant, et elle avait installé en quelques jours un tableau neurologique dominé par de l'agitation et des mouvements anormaux.

Les mouvements anormaux constituaient à eux seuls la totalité de la scène clinique et leur intensité était telle que la première impression était celle d'une véritable folie musculaire : les 4 membres étaient animés de secousses myocloniques incessantes, mais irrégulières, diffuses, mais asymétriques et jamais synchrones, interdisant toute activité gestuelle ; les muscles de la face, du cou et de la langue étaient, eux aussi, très atteints, ce qui provoquait des grimaces indescriptibles et gênait l'alimentation ; enfin et surtout, les yeux roulaient en tous sens dans leurs orbites, en même temps que survenaient des salves de clonies palpébrales. Tous ces troubles étaient très atténués, mais incomplètement effacés, par le sommeil, et ils étaient considérablement majorés par toute stimulation d'ordre sensoriel ou affectif.

L'enfant était conscient, mais très agité et hyper-réactif. Ces troubles du comportement et l'intensité des myoclonies interdisaient toute autre analyse séméiologique précise et ce n'est que plus tard, lorsque les myoclonies diminuèrent, que nous pûmes reconnaître l'existence d'une importante ataxie cérébelleuse statique et cinétique.

Tous les examens paracliniques de la série neurologique, pratiqués à ce stade de pleine maladie, étaient négatifs : liquide céphalorachidien, fond d'oeil, électroencéphalogramme étaient normaux ; l'artériographie carotidienne ne montrait pas d'anomalies. La recherche d'un virus neurotrope (prélèvements de gorge et de selles, sérologie) fut négative. Les chromatographies quantitatives des acides aminés du sang et des urines donnaient des résultats normaux.

L'enfant fut traité par l'ACTH retard (120 U/jour) pendant 23 jours, puis la Prednisone (20 mg/jour) pendant 4 semaines. Une amélioration évidente et rapide fut observée puisque, en fin de ce traitement, le comportement moteur était presque normal et l'enfant se promenait dans un baby-joie. Une rechute se produisit 3 semaines après l'arrêt du traitement. La corticothérapie fut reprise, mais son effet fut beaucoup plus lent et moins complet, malgré l'association au Diazepam (6 mg/jour), de sorte que le syndrome neurologique restait présent lorsque, au bout de 8 semaines, le traitement fut arrêté.

Plusieurs observations, publiées depuis 1968, démontrant que de tels syndromes neurologiques pouvaient être associés à un neuroblastome, nous avons par tous les moyens en notre possession recherché la présence de cette tumeur.

Nos premiers examens étaient rassurants : la palpation abdominale, les radiographies thoraciques et les tomographies médiastinales, l'urographie et les tomographies de la région lombaire étaient négatives, ces dernières ne montrant pas le moindre refoulement des reins et des uretères et pas la moindre calcification.

Cependant, 3 dosages successifs des métabolites urinaires des catécholamines indiquaient une augmentation modérée mais inquiétante de tous les corps dosés, spécialement de la noradrénaline et de la normétadrénaline, de l'acide vanilmandélique, de l'acide homovanilique :

	V.M.A.	H.V.A.	Adr.	Noradr.	Métadr.	Normet.	3 M.T.
22.2.70	44	88	1,8	8,2	15	125	14,5
11.4.70	59	69	1,1	14,6	15	145	29
11.5.70	53	130	2,3	13,4	9	96	19
	Mg/mg	Mg/mg	Mg/25 mg créatinine				
	créati-	créati-					
	nine	nine					

De plus, la tension artérielle, initialement normale, augmentait peu à peu jusqu'à 15 à 17 cm Hg pour la pression systolique et il n'était pas possible de rapporter cette hypertension au seul traitement corticoïde, car un test à la régitine était franchement positif : l'injection IV de 1 mg du produit entraîna, en 2 minutes, une chute tensionnelle de 16 à 12 cm Hg, avec récupération du taux initial en 1 minute. L'existence d'un neuroblastome sécrétant devenant certaine, 2 nouvelles séries d'urographies et une artériographie rénale globale par la technique de SELDINGER furent pratiquées au cours des premiers mois d'hospitalisation, mais elles ne montraient pas d'anomalies. Par ailleurs, le neuroblastome ne comportait pas d'activité métastatique apparente, car les radiographies du squelette et plusieurs myélogrammes étaient normaux.

Après 4 mois d'incertitude sur la localisation de la tumeur, un cathétérisme ascendant de la veine cave inférieure fut pratiqué, avec prélèvements étagés et dosage des catécholamines plasmatiques : les taux d'adrénaline et de noradrénaline étaient nuls au niveau de D3 et de D9, la noradrénaline était un peu augmentée au niveau de L2 et considérablement augmentée au niveau de L4-L5.

			Adrénaline μ g/l	Noradrénaline μ g/l
D2				
D3	I	--->	0	0
D4				
D5				
D6				
D7				
D8				
D9	II	--->	0	0
D10				
D11				
D12				
L1				
L2	III IV	--->	0 2	4 6,5
L3				
L4	V	--->	0	<u>288</u>
L5				

C'est en admettant la valeur localisatrice de ces dosages que le Pr Agr. MOLLARD opéra l'enfant le 24 juin 1970 : "Après une grande incision médiane, presque xyphopubienne, une masse est découverte exactement derrière la veine cave inférieure avec un large débord sur le flanc droit de la colonne. Elle a environ 6 cm de diamètre et remonte jusqu'à l'abouchement des 2 veines rénales. L'ablation de la tumeur est difficile, impose la section de la veine cave et provoque une blessure de l'artère rénale droite. L'exérèse est à peu près complète, sauf sur une petite zone au ras de l'aorte et de la colonne". De ce fait, l'enfant recevra une radiothérapie complémentaire : 3425 r/T de cobalt en 2 champs, extérieur et postérieur.

Examen histologique (Mme J. GILLY) : " La tumeur est hémorragique et nécrotique par place. Sa structure est relativement homogène avec présence de filets nerveux et de grandes nappes de cellules de petite taille, aux limites cytoplasmiques mal visibles, aux noyaux ovalaires volumineux et à chromatine nette avec d'assez fréquentes mitoses. En certains points, disposition en pseudo-rosettes. Présence de quelques fines calcifications. Au total, aspect de tumeur sympathique de type sympathoblastome".

Le dosage des catécholamines dans la tumeur indiqua des taux très modérés correspondant aux constatations habituellement faites dans les neuroblastomes :

Fragment	Poids : 31 g - Volume d'extrait : 110 ml			
	adrénaline	noradrénaline	métadrénaline	normétadrénal.
contenu total en μ g	6,05	44,9	4,95	5,50
concentration en μ g	0,19	1,44	0,16	0,18

La blessure opératoire de l'artère rénale droite provoqua une ischémie rénale responsable, dès les premiers jours qui suivirent l'intervention, d'une reprise de l'hypertension jusqu'à 15 cm Hg. Cette hypertension n'était plus sensible à la régitine et l'UIV ne montrait aucune imprégnation du rein droit. Une néphrectomie fut donc pratiquée le 26 novembre 1970 : le rein ne pesait que 8 gr. et comportait histologiquement un aspect d'infarctissement ancien global ; la TA reprit et conserva un niveau normal (9 cm Hg).

Lors de l'exploration chirurgicale réalisée au cours de la néphrectomie, il n'a pas été retrouvé de fragments tumoraux, et 4 dosages des métabolites urinaires faits ultérieurement ont donné des résultats normaux, avec absence d'acide homovanillique.

L'influence de l'exérèse de la tumeur sur l'évolution du syndrome neurologique parait modeste ou nulle. Au cours des 4 mois qui suivirent l'intervention, les myoclonies et les opso-clonies demeurèrent à peu près permanentes avec des phases d'exacerbation, spontanées ou provoquées (infections intercurrentes, néphrectomie) ; puis elles disparurent presque totalement, mais une très importante ataxie cérébelleuse demeure et l'insuffisance psycho-intellectuelle est certaine. La reprise d'un traitement à l'ACTH retard (120 U/jour) pendant 7 semaines, la prescription de Diazepam (jusqu'à 8 mg/jour) pendant plusieurs mois n'eurent aucun effet favorable apparent. Actuellement, 2 ans 5 mois après l'intervention, l'enfant conserve : ataxie, hypotonie musculaire et gros retard psycho-intellectuel, mais il ne présente aucun signe de métastase ou de récidence tumorale.

- N° 2

Béatrice L... fut hospitalisée un mois après le malade précédent, le 3 mars 1970, dans le service du Professeur BETHENOD. Née le 15 février 1969, elle ne présentait aucun antécédent pathologique et avait eu un développement psychomoteur normal (acquisition de la marche à 11 mois). Sa maladie avait débuté 3 semaines plus tôt par l'apparition, quelques jours après une infection rhinopharyngée modérément fébrile, d'une agitation insolite, d'un "tremblement", de mouvements anormaux et d'une incapacité à la marche.

A l'entrée dans le service, la symptomatologie neurologique était riche et caractéristique. Les myoclonies constituaient le trouble dominant, atteignant les membres et le visage, irrégulières et non synchrones, provoquant de petits déplacements segmentaires. Egaleme nt évidente était la "folie anarchique" des globes oculaires, accompagnée de clonies palpébrales. De plus, l'ataxie cérébelleuse était admise dès le premier examen, l'enfant ne pouvant se tenir ni debout, ni assise. Enfin, les troubles du caractère et du comportement étaient importants, marqués par une hostilité vis-à-vis de toute personne, une agitation permanente, une insomnie diurne et nocturne. D'ailleurs, comme dans le cas précédent, les myoclonies étaient considérablement exacerbées par toute agression ou incitation d'ordre physique ou affectif. Les réflexes tendineux étaient présents et normaux. L'électroencéphalogramme, le fond d'oeil et le liquide céphalo-rachidien étaient normaux. La recherche d'un virus neurotrope fut négative. Les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires donnèrent des résultats normaux.

L'enfant fut d'abord traitée par le Diazepam (6 mg/jour) qui atténua assez nettement l'agitation et les myoclonies, puis, au bout de 10 jours, un traitement par l'ACTH (100 U d'ACTH retard/jour) y fut associé. L'amélioration fut évidente et rapide : au bout de 2 semaines, les myoclonies avaient totalement disparu et l'enfant recommençait à marcher, de sorte que le traitement hormonal fut arrêté. Trois semaines plus tard, une rechute se produisit, sous une forme essentiellement cérébelleuse et caractérielle, les myoclonies et les opsoclonies étant beau-

coup plus rares et discrètes que lors de la première poussée. Le Diazepam (8 mg/jour) donné isolément pendant 11 jours fut inefficace, et une nouvelle cure d'ACTH (100 U/jour) fut entreprise. Elle eut, à nouveau, un effet très favorable et le traitement put être arrêté au bout de 25 jours.

Pendant 8 mois (mai 1970-janvier 1971) l'enfant reçut des cures discontinues de Diazepam et ne présenta aucun phénomène neurologique anormal : pas de myoclonies, ni d'opsoclonies, récupération progressive de la marche, de l'équilibre et de l'adresse des membres supérieurs. Seuls persistèrent les troubles du caractère et du sommeil. Mais en janvier 1971, 11 mois après le début de la maladie, l'ataxie cérébelleuse réapparut, parallèlement à l'aggravation des troubles de l'humeur. L'électroencéphalogramme montrait alors d'assez nombreuses activités rapides, diffuses, à l'état de veille et pendant le sommeil léger.

La recherche d'un neuroblastome fut effectuée dès la 1ère poussée de la maladie et les examens furent périodiquement répétés. Pendant 10 mois, il fut considéré que cette recherche était négative : palpation lombo-abdominale négative ; tension artérielle normale ; radiographies thoraciques, abdominales et lombaires, urographies et urotomographies normales ; radiographies du squelette normales ; myélogrammes normaux. Trois fois, les dosages des métabolites urinaires des catécholamines furent pratiqués : ils montraient une discrète augmentation de la noradrénaline, de la normétadrénaline et de la métadrénaline, mais les taux d'acide vanil mandélique étaient rassurants, et plus encore, l'absence d'acide homovanilique. C'est au cours de la 3ème poussée neurologique (janvier 1971) qu'une ascension, modeste mais inquiétante, d'acide homovanilique fut constatée, l'élimination des autres métabolites ne subissant pas de changement appréciable.

	V.M.A.	H.V.A.	Adr.	Norad.	Métadr.	Norméta.	3-M.T.
26.3.70	13	0	0,9	10	17	31	8,7
16.6.70	18	0	3,3	10	60	41	20
16.12.70	6,6	0	0	6,4	9,4	15	10
15.1.71	12,6	8,9	0,9	5,2	11,8	11,5	3,4
16.1.71	16,1	6,6	1	4,8	11,8	11,7	1,8
17.1.71	12	10,4	1,8	2	10,5	7,5	2
	Mg/mg créatinine			Mg/25 mg créatinine			

Surtout, c'est à cette même époque que de nouvelles radiographies montrèrent de fines calcifications sur le flanc gauche des dernières vertèbres dorsales, l'étude rétrospective des films antérieurs permettant probablement de reconnaître l'une d'entre elles, mais permettant surtout d'affirmer leur apparente multiplication. Bien qu'une artériographie ne révélât pas d'anomalies, l'indication opératoire fut alors posée.

Intervention : Pr JAUBERT de BEAUJEU, le 2 février 1971
 "Thoracotomie par ouverture du 8ème espace intercostal gauche. On ne voit pas de tumeur, mais seulement quelques calcifications jaunâtres sur la plèvre médiastine. On fait donc une petite phrénotomie postéro-externe par voie sous péritonéale : elle permet de voir le rein, la surrénale, mais pas de tumeur. On remonte alors vers la plèvre médiastine, au niveau des calcifications et on trouve un reliquat tumoral très étiré, axé sur le sympathique, moulé sur les corps vertébraux de D8 et D9. L'extrémité postérieure de la 9ème côte est d'ailleurs déformée, bien que la tumeur ne vienne pas jusqu'à son contact et qu'on ne trouve, sur sa face antérieure, que quelques granulations calcaires. Ablation de ce "reliquat" qui a la forme d'un noyau de datte effiloché, dont la hauteur est de 3 cm, mais dont l'épaisseur est inférieure à 1 cm".

L'examen histologique (Dr J. GILLY) montre que le fragment est constitué surtout par un tissu conjonctif abondant, quelques formations adipeuses, quelques vaisseaux et qu'il renferme de très nombreuses calcifications. La nature sympathique de la tumeur est, cependant, indiquée par la présence de plusieurs plages de substance fibrillaire éosinophile pâle, comportant des cellules à noyaux arrondis et à cytoplasme mal visible, de type sympathoblaste. Il n'y a pas de cellule ganglionnaire adulte, mais l'aspect est celui d'un sympathoblastome en voie de régression, étant donné l'abondance du tissu conjonctif.

Dès la fin de la phase postopératoire, l'état neurologique et caractériel de l'enfant fut considérablement modifié : disparition de l'ataxie et récupération d'un comportement normal. Huit mois plus tard, l'état neurologique est totalement satisfaisant. De plus, il n'existe aucun signe apparent de métastase ou de récurrence tumorale et l'acide homo-vanilique a disparu des urines.

Actuellement, 1 an 8 mois après l'intervention, l'état de l'enfant est parfait : aucun trouble neurologique ; développement psycho-intellectuel normal ; aucun signe clinique, ni radiologique de la série tumorale ; pas d'augmentation de l'élimination urinaire des catécholamines.

II - LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

=====

- Les observations de SOLOMON G. et CHUTORIAN A. (7)

. N° 1

P.S. a 13 mois lorsqu'il est hospitalisé pour des troubles neurologiques installés en 3 jours et ayant débuté par un "tremblement" généralisé (tête, tronc, extrémités) et gêne à la marche avec appui. Il s'agit d'un bel enfant, dont le développement psychomoteur est tout à fait normal, correctement vacciné, sans autres antécédents qu'une infection rhinopharyngée quinze jours avant le début de l'affection. A l'entrée, il présente une ataxie marquée du tronc, une dysmétrie bilatérale et

symétrique des membres supérieurs, une "instabilité" de la tête et, au niveau des yeux, quelques mouvements nystagmiformes dans le plan horizontal ; le reste de l'examen neurologique (réflexes, sensibilité en particulier) est normal, ainsi que l'examen général, les radiographies du crâne, l'électroencéphalogramme et les examens de laboratoire (numération formule, liquide céphalo-rachidien, Ca, P, recherche d'anticorps, urée, analyses d'urines) ; par contre, la radiographie thoracique met en évidence une masse calcifiée para-médiastinale gauche ; l'urographie intraveineuse, les myélogrammes, le squelette, l'élimination urinaire des catécholamines, acide vanil mandélique et cystathionine, sont normaux. L'exérèse, complète, a lieu un mois plus tard : il s'agit d'un neuroblastome partiellement différencié, avec atteinte ganglionnaire locale. Le lendemain de l'intervention, les troubles cérébelleux s'aggravent alors que des opsoclonies apparaissent, persistent, inchangées, durant huit jours, puis régressent progressivement en deux semaines. Un traitement complémentaire, associant radiothérapie et cyclophosphamide, est institué. En six mois, tous les signes cérébelleux ont disparu.

A l'âge de 3 ans, on ne retrouve aucun trouble neurologique, il n'y a pas de récurrence tumorale, mais il existe un retard psychomoteur certain (de 1 an environ).

. N°

Lors de sa première hospitalisation, G.L. a 2 ans 1/2 : il présente depuis quinze jours un tableau neurologique qui fait faire le diagnostic d'ataxie cérébelleuse aiguë (ataxie nette du tronc, tremblement intentionnel des membres, mouvements oculaires rapides, chaotiques, multidirectionnels) ; tous les examens complémentaires radiologiques et biologiques (numération-formule, vitesse de sédimentation, liquide céphalo-rachidien, analyses d'urines, chromatographie des acides aminés...) sont normaux et l'électroencéphalogramme ne montre que des anomalies diffuses non significatives. Sans antécédents pathologiques, en dehors d'une méningoencéphalite présentée par le père 3 semaines avant le début des troubles, l'enfant est correctement vacciné et son développement psychomoteur est très satisfaisant. Des

crises très brèves (quelques secondes), avec rétraction de la tête, rigidité des membres et troubles de conscience, se produisent plusieurs fois par jour.

Au cours des six mois suivants, les signes neurologiques s'améliorent de façon certaine, bien que progressive, s'exacerbant toutefois lors des infections surajoutées : les crises toniques s'espacent de plus en plus, l'enfant rampe, marche avec appui, mais ne peut s'asseoir seul ; il est irritable ; l'ataxie est toujours marquée ; les opsoclonies sont moins fréquentes, mais il existe des secousses oculaires spontanées, intermittentes, rapides, moins chaotiques que les précédentes, persistant, moins amples et plus lentes, pendant le sommeil ; par ailleurs, quelques mouvements de flexion modérés sont notés au niveau des doigts.

Un second bilan hospitalier est pratiqué : un Babinski positif bilatéral est trouvé, alors que tous les autres réflexes sont normaux ; la myélographie est négative ; l'électroencéphalogramme est identique au premier ; les examens biologiques ne mettent en évidence qu'une anomalie : l'urée sanguine (27, 25 et 24 mg pour 100 ml). La radiographie de l'abdomen montre une masse calcifiée au niveau de la surrénale gauche et qui, à l'urographie intraveineuse, refoule le rein. Il n'y a pas de métastases (squelette, moëlle : RAS) ; l'élimination urinaire des catécholamines, de l'acide vanil mandélique et de la cystathionine est normale.

L'intervention : exérèse du rein gauche et de la tumeur, qui se prolonge dans le médiastin inférieur, avec envahissement lymphatique rétropéritonéal, et dont l'histologie est celle d'un ganglio-neuroblastome, a lieu 15 jours après l'admission, et est suivie de radiothérapie.

A la sortie, trois semaines après l'opération, l'urée sanguine s'est normalisée ; les opsoclonies ont totalement disparu, mais il persiste des accès de "flütter" et parfois de dysmétrie oculaires ; l'hypotonie, le Babinski positif bilatéral, la dysmétrie des membres supérieurs, sont toujours présents.

- Observation n° 2 de DYKEN P. et KOLAR D. (8)

Une fillette de 8 mois, sans autres antécédents qu'une pneumonie à 4 mois et, du point de vue familial, une tuberculose bénigne bien traitée chez le père, 14 ans plus tôt, dont le développement psychomoteur est normal jusqu'ici, est hospitalisée en septembre 1962 : douze jours plus tôt, elle a présenté un menu "tremblement" de la tête qui s'est rapidement aggravé tandis qu'apparaissaient une irritabilité importante, des mouvements oculaires anormaux (violents, irréguliers, très souvent conjugués, de vitesse non constante mais habituellement autour de 1 à 4 c/seconde, dans tous les plans) parfois associés à des clonies palpébrales, et que des secousses vives, irrégulières, asynchrones agitaient de façon constante le tronc, la tête et les membres ; l'anxiété, l'intention exacerbent tous ces mouvements anormaux, alors que le sommeil les améliore.

L'examen neurologique ne met en évidence qu'une hypotonie, la force musculaire, les réflexes, le champ visuel étant normaux ; les examens complémentaires sont négatifs, en particulier l'électroencéphalogramme, la myélographie, la ponction lombaire ; toutefois, des plasmocytes sont retrouvés dans le sédiment du liquide céphalo-rachidien, et l'immunoélectrophorèse de ce même liquide et du sang montre une élévation des IgG.

Une radiographie thoracique, dix jours après le début des troubles, avait révélé l'existence d'une masse médiastinale. Lors de l'intervention, la tumeur, située dans l'espace rétropleural, ne peut être enlevée complètement ; il s'agit d'un neuroblastome typique. Après la radiothérapie (3500 r), l'état neurologique est inchangé ; un pneumo-encéphalogramme (10 jours après la myélographie) est normal, de même que tous les examens de laboratoire de routine ; dans le LCR, prélevé au cours du PEG, une élévation à 280 mg % des protéines est notée, les autres éléments étant normaux.

A 23 mois, l'amélioration neurologique est nette, mais il existe un certain retard intellectuel ; l'irritation, l'agitation, exagèrent les mouvements anormaux.

A 28 mois, l'enfant sourit et joue ; à 36 mois, elle commence à s'asseoir, à ramper, à se nourrir. A 4 ans passés, elle a acquis des fonctions motrices et intellectuelles satisfaisantes ; des secousses oculaires non violentes apparaissent occasionnellement, et dans le plan horizontal seulement.

A 5 ans, l'enfant commence à parler et se tient debout seule ; l'intelligence est normale ; l'irritabilité a disparu, ainsi que tous les mouvements anormaux.

- Observation de DAVIDSON M., TOLENTINO Y., SAPIR S.
(9)

T.H. a 13 mois lorsqu'il est hospitalisé pour des troubles neurologiques importants : 6 semaines auparavant étaient apparues des secousses grimaçantes de la face, des lèvres, de la langue, des secousses du tronc et des membres supérieurs, tandis que la station debout devenait impossible, qu'une perte progressive du contrôle de la tête était constatée, ainsi qu'une irritabilité ; 3 semaines plus tard, des mouvements oculaires anormaux, spontanés, irréguliers, multidirectionnels, venaient compléter le tableau. Le développement psychomoteur était normal jusqu'alors et les antécédents négatifs, en dehors d'un traumatisme crânien bénin 7 mois plus tôt.

L'examen neurologique révèle une hypotonie des membres inférieurs, avec aréflexie, Babinski positif et hypoesthésie à l'aiguille. La palpation abdominale met en évidence une masse (6 à 8 cm) ferme, située dans le quadrant inférieur droit. Les examens de laboratoire (sang, LCR, ...), le myélogramme sont normaux, de même que les radiographies du thorax, du crâne, des os longs, de l'abdomen, de la colonne vertébrale et qu'un pneumo-encéphalogramme ; l'électroencéphalogramme montre des ondes lentes, diffuses, non spécifiques, sans focalisation ni signes d'épilepsie ; une urographie intraveineuse situe la masse non calcifiée, qui refoule l'uretère droit ; sur la myélographie apparaît un blocage total au niveau de L2-L3, au voisinage de la tumeur, sans atteinte des corps vertébraux.

La tumeur, dont la portion abdominale emplit l'espace rétropéritonéal droit, tout en respectant les organes voisins, et qui a les caractères histologiques du neuroblastome, est partiellement réséquée. Le dosage post-opératoire des catécholamines et de l'acide vanil mandélique urinaires est normal. Durant 10 jours, l'enfant reçoit du cyclophosphamide per os : les opsoclonies diminuent nettement et le port de tête est meilleur. La radiothérapie abdominale fait immédiatement suite : dix jours plus tard, les opsoclonies ont totalement disparu et l'ataxie est très améliorée.

- Les observations de BRAY P., ZITER F., LAHEY M.E., MYERS G.

: N° 1

J.A., jeune garçon sans antécédents particuliers, dont le développement psychomoteur antérieur est entièrement normal, a presque 2 ans lorsque des clonies de la tête, du tronc, des mains apparaissent ; en 1 mois, l'enfant ne peut plus ni marcher seul, ni parler, ni se nourrir ; il présente une ataxie nette du tronc, tient très mal sa tête, est irritable ; par intermittence naissent des mouvements oculaires anormaux (secousses rapides, "flütter", parfois mouvements conjugués). Le reste de l'examen neurologique est normal, de même que les examens complémentaires (radiographie du crâne, électro-encéphalogramme, liquide céphalo-rachidien, pneumoencéphalogramme).

Pendant 6 mois, l'état neurologique reste stationnaire, puis une lente amélioration est notée ; cependant, malgré une bonne récupération de sa fonction motrice, l'enfant garde des troubles intellectuels, avec retard de la parole ; quant à l'ataxie, elle réapparaît à la fatigue, ou lors des petites maladies.

A 5 ans, l'ataxie s'exacerbe légèrement, tandis qu'apparaissent des douleurs abdominales avec anorexie et perte de poids. Dix mois plus tard, une image thoracique suspecte est révélée par la radiographie, alors que le taux d'acide vanil mandélique urinaire est augmenté. La tumeur, qui est enlevée,

est un ganglioneuroblastome. Des métastases diffuses existent déjà, et malgré la radiothérapie (2957 r), s'étendent (os longs) et résistent à la chimiothérapie (cyclophosphamide, Vincristine, Actinomycine D).

A 6 ans et 9 mois, l'enfant souffre beaucoup de ses métastases osseuses, et une recrudescence tumorale est notée. Mais s'il persiste un déficit intellectuel modéré, on ne retrouve ni troubles cérébelleux, ni mouvements oculaires anormaux.

. N° 2

S.B. présente, à l'âge de 13 mois, outre des troubles de la marche, un tremblement des mains et même de la tête, alors que jusqu'ici le développement psychomoteur était normal et qu'aucun antécédent pathologique n'était relevé. Une semaine plus tard, l'enfant, devenu très irritable, ne peut plus marcher et vomit parfois.

A l'examen, neuf jours après le début, une ataxie empêchant les stations debout et assise, une dysmétrie des membres supérieurs et des mouvements oculaires grossièrement nystagmiformes, avec "flütter" à la mobilisation de la tête, sont notés. En dehors d'une hyperréflexivité symétrique, le reste de l'examen est normal, ainsi que les analyses biologiques (NF, urée, glycémie, LCR, analyses d'urines). Sur le cliché thoracique, apparaît une masse médiastinale postérieure gauche, de 2,5 cm/5,5 cm. Le pneumoencéphalogramme montre une augmentation modérée de la hauteur du 4ème ventricule.

L'exérèse totale de la tumeur, neuroblastome affirmé histologiquement, est suivie de l'irradiation de la région dorso-lombaire (2840 r).

Deux ans plus tard, l'amélioration neurologique est faible (déficit intellectuel sévère, ataxie marquée du tronc et des membres, "flütter" oculaire périodique). Il n'y a pas de récurrence tumorale.

. N° 3

A.S., fillette sans antécédents notables, dont le développement psychomoteur est normal, vient d'avoir 2 ans lorsqu'elle présente soudain un syndrome neurologique comportant : ataxie, avec danse de la tête et du tronc, troubles de la parole, importants, irritabilité, mouvements oculaires anormaux rapides ("flûtter"). Radiographies du crâne et liquide céphalo-rachidien sont normaux.

A 3 ans, l'enfant est réhospitalisée pour une parésie des membres inférieurs, croissante depuis 2 mois. La myélographie met alors en évidence une volumineuse masse, qui apparaît extra-médullaire à l'intervention, et appartenant à la racine L1 ; histologiquement, c'est un ganglioneuroblastome. Dans la période post-opératoire, l'élimination urinaire de l'acide vanil mandélique, antérieurement augmentée, baisse peu à peu et se normalise. L'état neurologique s'améliore légèrement, mais il persiste un retard moteur et intellectuel très net.

A 4 ans, l'enfant est petite, assez irritable ; ses paroles sont inintelligibles ; la station debout sans appui est impossible ; tronc et tête sont un peu instables ; les mouvements des membres supérieurs sont mal coordonnés, alors que tonus, réflexes et force musculaire sont normaux ; au niveau des membres inférieurs, une amyotrophie distale, diffuse, modérée, est notée, ainsi qu'une diminution de la force musculaire, les réflexes étant seulement un peu vifs ; sur le plan oculaire, il n'existe plus qu'un nystagmus horizontal (fond d'oeil, pupilles, autres nerfs crâniens : RAS). Il n'y a pas de récurrence tumorale.

- Les observations de LEMERLE J., LEMERLE M.,
AICARDI J., MESSICA C., SCHWEISGUTH O. (11)

. N° 1

En janvier 1961, Christine B..., 5 ans 1/2, sans antécédents familiaux ou personnels notables, est hospitalisée après avoir présenté durant quelques jours une asthénie avec petits troubles digestifs (anorexie, quelques vomissements,

douleurs abdominales), rapidement suivis de troubles de la marche et d'un tremblement au niveau des membres supérieurs.

L'examen neurologique met en évidence : des oscillations permanentes de la tête et du tronc en positions assise et debout ; une hypermétrie des membres inférieurs ; un tremblement intentionnel des membres supérieurs ; des myoclonies intentionnelles des membres, surtout inférieurs ; une asynergie du tronc et des membres ; une hypotonie des 4 membres ; des mouvements oculaires anormaux dans le regard latéral et vers le haut, interprété comme un nystagmus.

L'état de conscience, les réflexes, la force musculaire sont normaux, de même que tous les examens paracliniques (fond d'oeil, liquide céphalo-rachidien, électroencéphalogramme, ventriculographie gazeuse).

A la palpation abdominale, une masse est trouvée dans l'hypocondre droit, débordant de 3 travers de doigt le rebord costal ; sur les radiographies, elle apparaît comme une volumineuse tumeur calcifiée supra-rénale droite ; il n'y a pas de métastases (moëlle et squelette : RAS).

A l'intervention, en février, l'exérèse est d'emblée impossible ; l'histologie fait le diagnostic de neuroblastome embryonnaire de type sympathogonique.

La radiothérapie (3500 r) n'entraîne qu'une régression modérée de la tumeur abdominale, mais le syndrome cérébelleux, qui s'améliore dès le 10ème jour de l'irradiation, disparaît en 2 mois.

Pendant un an, l'enfant mène une vie normale. Puis en avril 1962, une nouvelle hospitalisation s'impose en raison de la chute de l'état général, de l'augmentation de volume de la tumeur, de l'apparition de métastases ; mais lorsqu'au mois de juillet suivant la fillette meurt, aucun trouble neurologique n'est apparu.

Un examen histologique du cerveau et du cervelet a été fait : il ne met aucune anomalie en évidence.

• N° 2

Une adénopathie axillaire droite est apparue insidieusement en avril 1968 chez Stéphane B..., enfant de 15 mois, sans antécédents particuliers. Sa biopsie, faite 3 mois plus tard, révèle qu'il s'agit d'une métastase de neuroblastome sympathogonique. Par ailleurs, la mère signale des troubles de la marche avec chutes fréquentes, mais ne peut en préciser la date de début.

Lors de l'hospitalisation, en juillet 1968, il existe, outre le gros ganglion axillaire droit, des adénopathies sus-claviculaire et cervicale droites; la radiographie thoracique objective la tumeur, volumineuse, située dans le médiastin postérieur, à droite, et qui érode les côtes; le reste du squelette est normal, ainsi que l'urographie intraveineuse et le myélogramme; par contre, les taux d'acide vanil mandélique et d'acide homovanilique urinaires sont très augmentés (VMA : 192 μ g/mg créatinine, HVA : 165 μ g/mg créatinine). D'autre part, les troubles neurologiques sont importants : marche impossible, station debout avec appui très instable, hypotonie globale, tremblement généralisé permanent mais à prédominance intentionnelle, secousses oculaires rapides, en sèves, surtout dans le plan horizontal; force musculaire et réflexes sont normaux, de même que le liquide céphalo-rachidien; l'électro-encéphalogramme ne montre que quelques anomalies lentes non significatives. L'immunoélectrophorèse du sérum met en évidence une importante diminution des IgG, une légère élévation des IgA.

Après irradiation (3500 r), les adénopathies disparaissent, mais la tumeur régresse à peine; l'amélioration biologique est incomplète (VMA : 72, HVA : 75), l'amélioration neurologique est progressive (l'enfant marche, les mouvements oculaires anormaux disparaissent).

L'ablation de la tumeur a lieu en septembre; 15 jours après, la normalisation biologique est obtenue (VMA : 14; HVA : 38) et l'examen neurologique est sub-normal.

Un mois après l'intervention, une nouvelle hospitalisation est motivée par la réapparition des myoclonies, alors

qu'il n'existe aucun signe de rechute tumorale ou de métastases.

Sous Diazepam (10 mg/jour) et Prednisone (2 mg/kg/jour), les opsoclonies s'aggravent passagèrement, puis, au bout de 8 jours de traitement, les mouvements anormaux régressent peu à peu ; inversement, les troubles cérébelleux s'affirment (ataxie du tronc, tremblement intentionnel des membres supérieurs, hypotonie des membres inférieurs, réflexes pendulaires). Quatre mois plus tard, l'état neurologique est stationnaire.

. N° 3

En mars 1968, Dominique L..., 3 ans 1/2, dont le développement psychomoteur est normal et dont les antécédents se résument à une crise convulsive hyperthermique à l'âge de 6 mois, est hospitalisée pour un syndrome neurologique installé en trois jours : oscillation du tronc en position debout, légère hypotonie, élargissement du polygone de sustentation, tremblement intentionnel généralisé ; réflexes, force musculaire, fond d'oeil sont normaux. La radiographie thoracique, pratiquée à titre systématique, révèle une opacité supérieure droite, postérieure, para-vertébrale. Rapidement, les troubles neurologiques s'aggravent - marche et station debout deviennent impossibles, des secousses oculaires nystagmiformes apparaissent 8 jours après l'admission et se transforment 15 jours plus tard en véritables opsoclonies - alors que les examens paracliniques restent négatifs : liquide céphalo-rachidien, ventriculographie gazeuse et encéphalographie gazeuse fractionnée, gamma-encéphalogramme sont normaux ; l'électroencéphalogramme montre que quelques anomalies lentes non focalisées, sans signification ; hémogramme, myélogramme et élimination urinaire des catécholamines sont également normaux.

La tumeur, de la taille d'une mandarine, est enlevée en mai 1968, et a les caractères histologiques d'un neuroblastome sympathogonique.

Trois semaines après l'intervention, l'amélioration neurologique, bien qu'incomplète, est certaine : il persiste un discret syndrome cérébelleux, de très rares myoclonies des mem-

bres au repos et des opsoclonies.

La disparition des mouvements anormaux, opso et myoclonies, est obtenue après radiothérapie (3300 r) ; cependant, 2 mois après la fin de l'irradiation, le tableau neurologique s'aggrave : la station debout est impossible, les myoclonies, prédominant aux membres supérieurs et à la face, asymétriques, s'exagérant en position assise, et les opsoclonies réapparaissent, exacerbées par les mouvements volontaires et supprimées par le sommeil. Les examens complémentaires sont toujours normaux (en particulier, la chromatographie des acides aminés urinaires) ; cependant, l'immunoélectrophorèse sérique met en évidence une nette diminution des IgG et IgA, alors que les IgM sont très augmentées. Il n'y a aucun signe d'évolutivité tumorale, ni de métastase.

Un traitement médical associant Diazepam (10 mg/jour) et Prednisone (3 mg/kg/jour) est institué fin septembre : en quelques jours, les opsoclonies disparaissent et les myoclonies régressent en 6 semaines ; il ne persiste qu'une démarche un peu instable et un tremblement intentionnel prédominant aux membres supérieurs.

II - ETUDE SYNTHETIQUE DES OBSERVATIONS

=====

Nous étudierons :

- les circonstances étiologiques générales
- le syndrome neurologique
- la tumeur
- l'évolution de la maladie

A) LES CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES GENERALES

=====

Sept enfants, sur douze, sont de sexe masculin, et cinq de sexe féminin ; mais cette différence, d'ailleurs légère, n'est certainement pas significative.

L'âge, au début de la maladie, varie entre 8 mois et 5 ans 6 mois ; 7 fois sur 12, il est inférieur à 16 mois, avec un maximum vers 1 an (3 fois 1 an, 2 fois 13 mois, 1 fois 8 mois, et 1 fois 15 mois) ; 3 fois, il se situe vers 2 ans (2 fois 2 ans, 1 fois 2 ans 6 mois) ; enfin, il est 2 fois supérieur à 3 ans (3 ans 6 mois, 5 ans 6 mois).

Dans 7 des cas, les antécédents sont totalement nuls ; dans les 5 autres, nous trouvons :

. une infection des voies aériennes supérieures 2 semaines avant le début de la maladie (obs. 1 de Solomon et Coll. (7)),

. une pneumonie 4 mois avant les premiers troubles (obs. 2 de DYKEN et Coll. (8)),

. une crise convulsive hyperthermique, sans suite, 3 ans avant l'installation du syndrome (obs. 3 de LEMERLE et Coll. (11)),

. un traumatisme crânien sans conséquence 7 mois plus tôt (obs. de DAVIDSON et Coll. (9)),

. et enfin une méningoencéphalite paternelle 3 semaines auparavant (obs. 2 de Solomon et Coll. (7)).

Il ne semble pas que l'on puisse considérer ces antécédents, somme toute assez banaux, comme liés à l'affection étudiée. De plus, il est à noter que le développement psychomoteur antérieur est normal dans tous les cas.

B) LE SYNDROME NEUROLOGIQUE

=====

Trois éléments symptomatiques se retrouvent dans tous les cas : syndrome cérébelleux, myoclonies squelettiques et opsoclonies.

Les troubles cérébelleux comportent une ataxie statique et cinétique, souvent importante, empêchant la marche et la station debout, et un tremblement à prédominance intentionnelle et le plus souvent généralisé.

Les myoclonies sont, elles aussi, généralisées, atteignant même la langue ; asymétriques, irrégulières, asynchrones, elles masquent souvent l'ataxie cérébelleuse.

Les opsoclonies, parfois accompagnées de clonies palpébrales, constituent l'élément le plus remarquable. Cependant, le terme même d'"opsoclonies" n'est utilisé que 8 fois par les auteurs ; 3 fois, il est question de "flütter" oculaire (obs. 1, 2, 3 de BRAY et Coll. (10)), 1 fois de mouvements nystagmiformes (obs. 1 de LEMERLE et Coll. (11)) ; or COGAN (3), en 1954, distinguait nettement des opsoclonies, telles qu'elles sont définies par ORZECHOWSKI (1) , le "flütter", qu'il décrivait comme des mouvements spontanés, rapides, périodiques, brefs (quelques secondes), ne se faisant que dans le plan horizontal, et la dysmétrie oculaire, qui, elle aussi, n'a lieu que dans le plan horizontal, et qui n'existe qu'entre deux fixations du regard, apparaissant comme une sorte de tremblement intentionnel des yeux ; en fait, il est probable que tous ces mouvements anormaux ont une base commune : il apparaît dans 4 des observations que les opsoclonies vraies sont soit précédées, soit suivies de secousses de type "flütter" ou dysmétrie (parfois les 2), lesquelles constituent alors soit un mode de début, soit une forme d'amélioration, soit même, enfin, un état séquel-

laire des opsoclonies, et correspondent donc aux phases les moins aiguës des troubles neurologiques.

Myoclonies et opsoclonies semblent nettement aggravées par les émotions ou lors des mouvements volontaires, alors que le sommeil les améliore, sans toutefois les faire disparaître totalement.

Les réflexes tendineux sont normaux dans la majorité des cas, si nous mettons à part le cas de DAVIDSON et Coll. (9) et le cas 2 de BRAY et Coll. (10), où leurs modifications sont dues à une compression médullaire directe par la tumeur.

Les troubles du comportement sont fréquents, alors que l'état de conscience est en général normal : ce sont des enfants irritables, agités, hostiles, se prêtant mal aux examens, que nous présentent SOLOMON et CHUTORIAN (7), DYKEN et KOLAR (8), DAVIDSON et Coll. (9), BRAY et Coll. (10) ; et tels sont Bernard D... et Béatrice L... (14).

Les examens paracliniques sont décevants :

- . le fond d'oeil est toujours normal ;
- . l'électroencéphalogramme est en général normal (obs. 1 de SOLOMON et Coll. (7), obs. 2 de DYKEN et KOLAR (8), obs. 1 de BRAY et Coll. (10), obs. 1 de LEMERLE et Coll. (11), obs. pers. 1 (14)), ou non significatif (anomalies lentes non focalisées : obs. 2 et 3 de LEMERLE et Coll. (11), obs. de DAVIDSON et Coll. (9), ou anomalies diffuses non précisées : obs. 2 de SOLOMON et Coll. (7)) ; un cas particulier (obs. pers. 2 (14)) : l'électroencéphalogramme, normal au début, montre, au cours de la 3ème poussée neurologique, des activités rapides et diffuses ;

- . les analyses biologiques habituelles (sang - urines), et en particulier les chromatographies des acides aminés, sont normales, de même que le liquide céphalorachidien dans la plupart des cas. Cependant, quelques points sont à souligner : l'existence de plasmocytes dans le sédiment du liquide céphalorachidien du cas 2 de DYKEN et KOLAR (8), et des anomalies immunoélectrophorétiques retrouvées dans 3 cas : augmentation des

IgG dans le sang et le liquide céphalorachidien du cas 2 de DYKEN et KOLAR (8), importante diminution des IgG et légère élévation des IgA dans le cas 2 de LEMERLE et Coll. (11), diminution des IgG et IgA et augmentation des IgM dans le cas 3 de LEMERLE et Coll. (11).

La recherche d'éventuels virus neurotropes, quand elle est effectuée, est négative.

. le pneumoencéphalogramme est normal 5 fois sur 6 (obs. 2 de DYKEN et KOLAR (8), obs. de DAVIDSON et Coll. (9), obs. 1 de BRAY et Coll. (10), obs. 1 et 2 de LEMERLE et Coll. (11)) ; dans le 6ème cas (obs. 2 de BRAY et Coll. (10)), ~~il~~ montre une légère augmentation de la hauteur du 4ème ventricule ; la gamma-encéphalographie, faite 1 fois (obs. 3 de LEMERLE et Coll. (11)) est normale, de même que l'artériographie carotidienne dans notre observation personnelle 1 (14).

Onze fois sur douze, ce sont les troubles neurologiques qui conduisent à l'hospitalisation, et par conséquence aux examens systématiques et à la découverte de la tumeur ; le cas "à part" est le n° 2 de LEMERLE et Coll. (11), le rôle de starter étant alors joué par une métastase (il semble bien cependant que l'état neurologique, lors de la biopsie ganglionnaire, n'était pas parfait - troubles de la marche en particulier).

Trois éléments : rapidité d'installation (quelques jours), prédominance nette, séméiologie propre, caractérisent ce syndrome oculo-cérébello-myoclonique, qui présente une unité clinique et paraclinique remarquable.

C) LA TUMEUR

=====

La tumeur, 7 fois sur 12, est localisée dès les premières semaines d'hospitalisation, grâce aux clichés thoraciques systématiques (obs. 2 de DYKEN et KOLAR (8), 1 de SOLOMON et CHUTORIAN (7), 2 de BRAY et Coll. (10), 2 et 3 de LEMERLE et Coll. (11)), ou aux données de l'examen clinique et à leurs radiographies complémentaires (palpation et radiographie abdominales : obs. 1 de LEMERLE et Coll. (11), palpation lombo-

abdominale et urographie intra-veineuse, aréflexie avec Babinski positif, troubles sensitifs et myélographie : obs. de DAVIDSON et Coll. (9)).

Parmi les 5 cas restants, 3 se rapportent à une découverte tardive de la tumeur, alors que les premiers examens étaient soit négatifs, soit insuffisants car non orientés : 6 mois après les premiers signes neurologiques dans le cas 2 de SOLOMON et CHUTORIAN (7) (c'est l'élévation du taux d'urée sanguine qui conduit à la radiographie abdominale et à l'urographie intraveineuse), 1 an après dans le cas 3 de BRAY et Coll. (10) (la myélographie est pratiquée en raison d'une parésie croissante des membres inférieurs), 3 ans et 10 mois après dans le cas 1 de BRAY et Coll. (10) (la tumeur apparaît sur le film thoracique) ; les 2 derniers cas (obs. pers. 1 et 2 (14)) sont un peu particuliers, car le neuroblastome est ici l'objet d'une recherche "consciente", dirigée, motivée par le syndrome neurologique lui-même, et ceci en raison des publications antérieures (7, 8, 9, 10, 11) : ainsi, dans notre cas 1, malgré la multiplicité des examens, et le caractère spécialisé de certains, et bien que fortement suspectée (élévation de la tension artérielle, avec test à la Régitine positif, légère augmentation des taux urinaires des catécholamines, VMA et HVA), la tumeur n'est située que par un cathétérisme ascendant de la veine cave inférieure avec prélèvements sanguins étagés et dosages des catécholamines plasmatiques !... et, dans notre cas 2, seule la thoracotomie, étayée par l'élévation du taux de HVA urinaire, guidée par la présence de minuscules calcifications au niveau des dernières vertèbres dorsales, prouve l'existence du neuroblastome, alors que durant 10 mois les examens avaient toujours été négatifs.

Sept fois sur douze, la tumeur est thoracique : médiastinale gauche (obs. 1 de SOLOMON et Coll. (7)), dans l'espace rétropleural (obs. 2 de DYKEN et KOLAR (8)), médiastinale sans autres précisions (obs. 1 de BRAY et Coll. (10)), médiastinale postéro-supérieure droite (obs. 3 de LEMERLE et Coll. (11)), médiastinale postérieure gauche (obs. 2 de BRAY et Coll. (10)), médiastinale postérieure droite (obs. 2 de LEMERLE et Coll. (11)),

prévertébrale D8-D9 (obs. pers. 2 (14)) ; dans 4 cas, elle est lombaire : suprarénale droite (obs. 1 de LEMERLE et Coll. (11)), suprarénale gauche (obs. 2 de SOLOMON et CHUTORIAN (7)), rétro-péritonéale droite (obs. DAVIDSON et Coll. (9)), prévertébrale L4-L5 (obs. pers. 1), dont une fois en sablier (obs. de DAVIDSON et Coll. (9)) ; enfin, dans un cas, elle est intra-rachidienne, extra-médullaire, sur la racine L1 : obs. 3 de BRAY et Coll. (10).

L'aspect histologique est toujours celui d'une tumeur sympathique maligne, identifiée par ses plages de petites cellules dont le noyau, ovulaire ou arrondi, est volumineux, dont le cytoplasme a des limites mal visibles, et qui forment parfois des pseudo-rosettes caractéristiques ; certains auteurs concluent à un neuroblastome (DYKEN et Coll. (8), cas 2 ; SOLOMON et Coll. (7), cas 1 ; DAVIDSON et Coll. (9) ; BRAY et Coll. (10), cas 2), d'autres à un neuroblastome sympathogonique (LEMERLE et Coll. (11) : cas 1, 2, 3), d'autres encore à un ganglioneuroblastome (BRAY et Coll. (10) ; cas 1 et 2 ; SOLOMON et Coll. (7), cas 2), ou un sympathoblastome (obs. pers. 1 et 2 (14)). La tumeur est en général indifférenciée, sauf une fois (obs. 1 de SOLOMON et CHUTORIAN (7)), où elle l'est partiellement ; elle n'est calcifiée que 4 fois sur 12 (obs. pers. 1 et 2 (14) ; obs. 1 de SOLOMON et CHUTORIAN (7) ; obs. 1 de LEMERLE et Coll. (11)).

Dans neuf cas seulement, la sécrétion tumorale est recherchée, et son étude n'est pas toujours très approfondie ; 4 fois, les taux urinaires des catécholamines seules (obs. 3 LEMERLE et Coll. (11)), des catécholamines et de l'acide vanil mandélique (obs. DAVIDSON et Coll. (9), en période post-opératoire), des catécholamines, de l'acide vanil mandélique (VMA) et de la cystathionine (obs. 1 et 2 de SOLOMON et CHUTORIAN (7)) sont normaux ; 5 fois, ils sont augmentés : élévation non précisée de VMA dans les cas 1 et 3 de BRAY et Coll. (10), VMA à 192 μ g/mg créatinine et HVA à 165 μ g/mg créatinine dans le cas 2 de LEMERLE et Coll. (11), augmentation modérée de la noradrénaline (en moyenne à 12 μ g/25 mg créatinine),

de la normétadrénaline (120 μ g/25 mg créatinine), de VMA (52 μ g/mg créatinine), de HVA (95 μ g/mg créatinine) dans notre cas 1 (14), et enfin, dans notre cas 2 (14), discrète élévation de la noradrénaline (en moyenne 8,8 μ g/25 mg créatinine), de la métadrénaline (28,8 μ g/25 mg créatinine), de la normétadrénaline (29 μ g/25 mg créatinine), au début de l'affection, alors que le taux de VMA est normal et qu'il n'y a pas de HVA, puis, 11 mois plus tard, apparition et ascension modérée de HVA (7,8 μ g/mg créatinine), les taux des métabolites précédents n'étant que peu modifiés. 60 % environ des neuroblastomes et ganglioneuroblastomes (sans syndrome neurologique) testés par GEISER et Coll. (15) sécrètent : notre pourcentage avoisine 55,5 %.

Les métastases paraissent relativement rares :
inexistantes 9 fois sur 12, elles révèlent la tumeur dans le cas 2 de LEMERLE et Coll. (11) (adénopathies axillaire droite, puis cervicales), alors qu'elles n'apparaissent que tardivement, et sous une forme diffuse, essentiellement osseuse, et grave, 16 mois après le début des troubles pour le cas 1 de LEMERLE et Coll. (11), 3 ans et 10 mois après pour le cas 1 de BRAY et Coll. (10).

La tumeur, neuroblastome en général indifférencié, à prédominance médiastinale, et dont la découverte est quasiment toujours due à l'existence du syndrome neurologique, semble donc moyennement sécrétante et rarement métastatique.

D) L'EVOLUTION

Nous distinguerons :

- l'évolution du syndrome neurologique
- l'évolution du neuroblastome.

L'évolution du syndrome neurologique est variable, allant de la guérison à la persistance de séquelles graves.

Ainsi, dans 5 des cas, le recul, par rapport au début des troubles, est suffisant pour que l'on puisse parler de guérison neurologique, car il est :

- de 1 an et 11 mois pour le cas 1 de SOLOMON et CHUTORIAN (7), où, si l'exérèse de la tumeur est suivie d'une

aggravation des troubles cérébelleux et d'une exacerbation des opsoclonies, celles-ci disparaissent en 2 semaines et ceux-là, après radiothérapie complémentaire et cyclophosphamide, en 6 mois ;

- de 4 ans et 4 mois pour le cas 2 de DYKEN et KOLAR (8), où ce n'est qu'au cours des mois, des années suivant la résection partielle du neuroblastome, complétée par la radiothérapie (3500 r), que les signes neurologiques s'améliorent progressivement pour ne laisser persister qu'un léger retard moteur, l'intelligence étant normale ;

- de 4 ans et 9 mois pour le cas 1 de BRAY et Coll. (10), où, sans traitement, le syndrome neurologique, stationnaire pendant 6 mois, régresse ensuite lentement : lorsque, 3 ans et 10 mois après le début de la maladie, le traitement antitumoral est entrepris, il n'existe plus ni troubles cérébelleux, ni mouvements anormaux, et seul persiste un déficit intellectuel modéré ;

- de 2 ans et 8 mois pour notre cas 2 (14) où le Diazepam, en 10 jours, améliore nettement l'état neurologique, lequel se "normalise" en 2 semaines sous Diazepam (6 mg/j) + ACTH (100 U/j) ; où, lors d'une 1ère rechute survenue 3 semaines plus tard, l'emploi de l'ACTH aux mêmes doses pendant 25 jours est un succès, alors que le Diazepam (8 mg/j) s'est montré inefficace ; et où, l'ataxie ayant réapparu, 11 mois après le début des 1ers troubles, la résection du reliquat tumoral amène très rapidement la guérison du syndrome ;

- de 1 an et 7 mois, pour le cas 1 de LEMERLE et Coll. (11), où, améliorés dès le 10ème jour de radiothérapie, guéris 2 mois plus tard, les troubles neurologiques, à la mort de l'enfant, sont toujours absents.

Dans 4 des cas restants, la persistance de séquelles neurologiques est confirmée par le temps : cas 2 de BRAY et Coll. (10), où 2 ans après l'apparition du syndrome, malgré le traitement chirurgical et radiothérapique (3500 r) de la tumeur,

aucune amélioration neurologique n'est notée ; cas 3 de BRAY et Coll. (10), où, 2 ans après les 1ers symptômes, soit 1 an après l'exérèse du neuroblastome, l'état neurologique n'est que peu modifié, le retard psychomoteur étant très important ; si, dans le cas 2 de LEMERLE et Coll. (11), l'examen neurologique, transformé après irradiation (3500 r) de la tumeur et de ses métastases, est redevenu sub-normal environ 2 mois 1/2 plus tard, soit 15 jours après l'intervention, les troubles réapparaissent au bout d'un mois, et si les mouvements anormaux régressent en 1 semaine sous Diazepam (10 mg/j) et Prednisone (2 mg/kg/j) après une aggravation passagère, les troubles cérébelleux sont toujours présents 11 mois après le début de la maladie ;

de même dans notre cas 1 (14), bien que le syndrome neurologique s'améliore de façon évidente et rapide sous ACTH retard (120 U/j pendant 23 jours) puis sous Predsinone (20 mg/j pendant 4 semaines), il renaît 3 semaines après l'arrêt de ce 1er traitement, résiste aux corticoïdes, seuls ou associés au Diazepam (6 mg/j) durant 8 semaines, et au traitement antitumoral (chirurgie + cobalt), et si myo- et opsoclonies, après avoir nettement prédominé pendant 4 mois, disparaissent, c'est pour laisser la place aux troubles cérébelleux et psycho-intellectuels qui, malgré la reprise de l'ACTH durant 7 semaines, et du Diazepam durant plusieurs mois, persistent encore 2 ans et 10 mois après le début.

Restent 3 cas, pour lesquels le recul est insuffisant pour juger des séquelles, et qui sont :

- le cas 2 de SOLOMON et CHUTORIAN (7) où, 3 semaines après l'ablation de la tumeur complétée par la radiothérapie, le syndrome cérébelleux est toujours visible, s'accompagnant parfois d'accès de "flütter" oculaire ;

- le cas de DAVIDSON et Coll. (9) où, après résection partielle du neuroblastome et cyclophosphamide per os pendant 10 jours, le syndrome neurologique s'amende légèrement et, bien qu'une amélioration plus importante soit notée 10 jours après la radiothérapie, l'ataxie persiste ;

- le cas 3 de LEMERLE et Coll. (11) où, si 3 semaines après l'exérèse de la tumeur les troubles neurologiques sont un peu moins marqués et si la radiothérapie fait disparaître les mouvements anormaux, une aggravation survient 2 mois plus tard : sous Diazepam (10 mg/j) et Prednisone (3 mg/kg/j), les opsoclonies régressent en quelques jours, les myoclonies en 6 semaines, mais des séquelles cérébelleuses restent apparentes.

Cependant, toute possibilité d'amélioration ou même de guérison ultérieures n'est peut-être pas exclue dans ces 3 derniers cas (en particulier dans le cas de DAVIDSON et Coll. (9)) : les troubles cérébelleux du cas 1 de SOLOMON et CHUTORIAN (7) n'ont disparu que 6 mois après l'irradiation !

Aucune guérison réelle n'a été obtenue par le traitement médical - qui n'a été tenté, il est vrai, que 4 fois ; il est à noter, cependant, que les mouvements anormaux (opso-et myoclonies) semblent particulièrement sensibles à l'association Prednisone - Diazepam (cas 2 et 3 de LEMERLE et Coll. (11)), dont l'action qui, en effet, est très nette, se manifeste rapidement, en quelques jours - DAVIDSON et Coll. (9) ont remarqué qu'une injection intraveineuse de 2 mg de Diazepam était suivie, presque immédiatement, d'une sédation complète des opsoclonies, mais pendant 5 minutes seulement ; par ailleurs, l'action de l'ACTH, complétée par celle de la Prednisone dans notre cas 1 (14), du Diazepam dans notre cas 2 (14), est spectaculaire, s'étendant à tous les troubles neurologiques, mais transitoire et instable. Quant à l'influence du traitement antitumoral sur le syndrome, elle est nettement favorable 7 fois sur 11 (le cas 1 de BRAY et Coll. (10) étant exclu en raison de son évolution spontanée vers la guérison) : 4 fois de façon durable (obs. 2 de DYKEN et KOLAR (8), obs. 1 de SOLOMON et CHUTORIAN (7), obs. 1 de LEMERLE et Coll. (10), obs. pers. 2 (14)), 2 fois de façon transitoire (obs. 2 et 3 de LEMERLE et Coll. (11)), 1 fois de façon incomplète, mais non définitive (obs. de DAVIDSON et Coll. (9)) ; elle est nulle 2 fois sur 11 (obs. 2 de BRAY et Coll. (10), obs. pers. 1 (14)), et minime 2 fois sur 11 également (obs. 3 de BRAY et Coll. (10), obs. 2 de SOLOMON et CHUTORIAN (7)).

L'évolution du neuroblastome est favorable 10 fois sur 12 ; 6 fois sur 10, c'est bien après le traitement que l'absence de métastases, comme de toute récurrence tumorale, est constatée : 1 an pour le cas 3 de BRAY et Coll. (10), 1 an 8 mois pour notre cas 2 (14), 1 an 10 mois pour le cas 1 de SOLOMON et Coll. (7), 2 ans pour le cas 2 de BRAY et Coll. (10), 2 ans 5 mois pour notre cas 1 (14), plus de 4 ans pour le cas 2 de DYKEN et KOLAR (8) ; mais pour les 4 autres cas, trop peu de temps sépare le traitement de son bilan pour permettre de conclure à une guérison certaine (3 semaines dans le cas 2 de SOLOMON et CHUTORIAN (7), quelques semaines dans le cas de DAVIDSON et Coll. (9), 3 mois 1/2 environ dans le cas 3 de LEMERLE et Coll. (11), 5 mois dans le cas 2 de LEMERLE et Coll. (11)).

L'évolution est très grave dans 2 cas, qui sont :

- le cas 1 de LEMERLE et Coll. (11), dans lequel, 16 mois après la radiothérapie - qui n'avait amené qu'une faible régression de la tumeur, dont l'exérèse avait été d'emblée impossible -, il y a recrudescence tumorale avec métastases, et mort de l'enfant 4 mois plus tard ;

- le cas 1 de BRAY et Coll. (10) dans lequel le neuroblastome n'est découvert que 3 ans et 10 mois après le début de la maladie, alors qu'il existe déjà des métastases diffuses ; malgré la chirurgie et le cobalt, malgré l'essai de la chimiothérapie (cyclophosphamide, Vincristine, Actinomycine D), les métastases se multiplient et de plus, 11 mois plus tard, la tumeur a récidivé.

En somme, nous avons :

. 3 guérisons totales (cas 2 de DYKEN et KOLAR (8), cas 1 de SOLOMON et CHUTORIAN (7), cas pers. 2 (14)) ;

. 2 évolutions très défavorables sur le plan tumoral, alors que le syndrome neurologique est guéri (cas 1 de LEMERLE et Coll. (11), cas 1 de BRAY et Coll. (10)) ;

. 4 évolutions défavorables sur le plan neurologique, alors que la tumeur est guérie (cas 2 et 3 de BRAY et Coll. (10), cas pers. 1 (14), cas 2 de LEMERLE et Coll. (11) que nous pensons pouvoir situer ici, nous verrons pourquoi) ;

. 3 évolutions incertaines (car recul insuffisant) avec séquelles neurologiques, mais possibilité d'amélioration ultérieure, et guérison tumorale (cas de DAVIDSON et Coll. (9), cas 2 de SOLOMON et CHUTORIAN (7), cas 3 de LEMERLE et Coll. (11)).

Un certain optimisme, bien que modéré, est donc permis quant à l'évolution de ce syndrome oculo-cérébello-myoclonique avec neuroblastome.

Par ailleurs, il est curieux de constater, entre les 2 évolutions, neurologique et tumorale, une divergence assez fréquente : ainsi, dans les 2 cas avec complications métastatiques graves, celles-ci naissent alors que l'état neurologique est redevenu sub-normal ; dans d'autres cas, non seulement le syndrome neurologique ne disparaît pas après le traitement antitumoral (cas 2 et 3 de BRAY et Coll. (10), cas 2 de SOLOMON et Coll. (7), cas pers. 1 (14)), mais il rechute ou s'aggrave ultérieurement sans qu'il y ait récurrence de la tumeur (cas 2 et 3 de LEMERLE et Coll. (11)) ; dans 3 cas seulement (1 de SOLOMON et Coll. (7), DYKEN et KOLAR (8), obs. pers. 2 (14)), la guérison neurologique suit la guérison tumorale. C'est en fonction de cette "opposition" évolutive que le cas 2 de LEMERLE et Coll. (11) nous paraît entrer dans le cadre des "séquelles neurologiques avec guérison de la tumeur", malgré le manque de recul par rapport au traitement du neuroblastome.

ETUDE SYNTHETIQUE DES OBSERVATIONS

[illegible]

III - C O M M E N T A I R E S

=====

En 1968, DESPRES, HEROIN et SERINGUE (12) ont rapporté, dans les Annales Pédiatriques, 18 observations publiées sous le nom de "Encéphalopathies myocloniques avec opsoclonies" concernant 16 enfants - 8 garçons, 8 filles, âgés de 4 jours à 13 ans - et 2 adultes, 2 femmes de 27 et 38 ans ; toutes ont en commun un syndrome neurologique :

- avec ataxie statique et cinétique et tremblement intentionnel généralisé, souvent difficiles à individualiser, myoclonies diffuses, prédominant volontiers à la face asymétriques, parfois de repos, exacerbées par les émotions et les mouvements volontaires, opsoclonies anarchiques, aggravées elles aussi par l'émotion ;

- pour lequel les examens complémentaires sont négatifs (en particulier, électroencéphalogramme soit non significatif, liquide céphalo-rachidien soit normal, soit siège d'une légère réaction albuminocytologique, recherches de virus neurotropes, toujours négatives) ;

- survenant chez des sujets sans antécédents notables, ayant un développement staturo-pondéral et psychomoteur normal, à l'exception du nouveau-né, microcéphale (cependant, dans 9 des cas, les troubles neurologiques ont été précédés d'un épisode infectieux fébrile, d'étiologies diverses) ;

- dont l'évolution est variable, mais volontiers favorable : 11 guérisons sont notées en 4 à 12 semaines (7 spontanées, 4 sous ACTH), 4 au-delà de 4 mois (dont 1 sous ACTH), et dans 3 cas seulement des séquelles importantes, soit psychiques, soit neuropsychiques, persistent. Les anticonvulsivants, de même que le Diazepam seul, sont inefficaces et la Prednisone n'a des résultats que passagers et incomplets ; par contre l'ACTH peut obtenir une disparition totale des troubles, et sa prescription régulière pendant plusieurs mois empêche les rechutes.

Très proche de ces "encéphalopathies" est l'observation 1 de DYKEN et KOLAR (8) : syndrome oculo-cérébello-myoclonique typique chez une fillette de 13 mois, sans antécédents, pour lequel les examens paracliniques sont négatifs, et dont l'évolution oscille entre des périodes d'accalmie spontanées et des phases d'exacerbation provoquées par des infections intercurrentes, le plus souvent respiratoires, avant que le traitement par ACTH vienne mettre fin aux mouvements anormaux.

Nous venons d'apprendre, alors que notre travail était terminé, que GRO^B et Coll (16) ont publié tout récemment un article portant sur 3 observations d'encéphalopathies opso-myocloniques sans neuroblastome.

Il apparaît donc que c'est l'absence de neuroblastome dans ces observations qui, avant tout, les distingue des nôtres, les syndromes neurologiques étant quasi-identiques ; or, il semble bien que la tumeur n'a jamais été non seulement recherchée, mais même suspectée, et DYKEN et KOLAR (8) considèrent que, dans leur cas 2, son association avec les troubles neurologiques est une coïncidence ; certes, nous n'irons pas jusqu'à supposer l'existence - occulte - d'un neuroblastome dans chacun de ces 19 cas, mais nous avons vu, dans nos 2 observations personnelles, combien il pouvait être difficile de mettre la tumeur en évidence (encore était-elle parmi les sécrétantes, ce qui a fortement influencé les recherches...) ; d'autre part, en prenant appui sur notre cas 2 (14), ne pourrions-nous imaginer que certains syndromes neurologiques ne se soient révélés que pendant, ou même après, la régression spontanée du neuroblastome ?

Cette dernière suggestion, mais surtout bien sûr la réalité de l'involution tumorale de notre cas 2 (14), et plus encore la pluralité des réponses du syndrome neurologique au traitement antitumoral, sont contre l'existence d'une relation directe, de type "cause à effet", entre le neuroblastome et les troubles neurologiques, relation qu'il était logique d'envisager ; la sécrétion par la tumeur d'un produit toxique pour certains centres nerveux (cervelet en particulier), était en effet une hypothèse séduisante. Il semble qu'il y ait plutôt,

entre ces 2 facteurs cliniques, une sorte de "terrain commun".

Il est à remarquer, à ce sujet, que la coexistence d'un néoplasme et de certains troubles neurologiques a été signalée par plusieurs auteurs ; ainsi, ROSS et ZEMAN (6), en 1967, 11 ans après l'article de GARCIN et LAPRESLE (4) concernant l'association d'un épithélioma du larynx avec une atrophie cérébelleuse aiguë, ont rapporté l'observation d'un homme de 63 ans présentant une ataxie cérébelleuse avec opso-et myoclonies et chez lequel un carcinome bronchique fut découvert à l'autopsie (il n'y avait pas de métastases dans le système nerveux central) ; 2 ans auparavant, BRAIN et WILKINSON (5) avaient publié 3 cas de dégénérescence cérébelleuse avec opsoclonies et néoplasme occulte (et 14 cas semblables, mais sans opsoclonies). Toutefois, des différences non négligeables par rapport au syndrome neurologique avec neuroblastome apparaissent : outre le fait que les sujets des cas sus-cités sont tous des adultes (bien que chez l'enfant la tumeur la plus fréquemment rencontrée soit le neuroblastome...), des lésions histologiques ou biochimiques ont toujours été retrouvées dans le cervelet (atrophie cérébelleuse avec disparition des cellules de Purkinge et réaction inflammatoire au niveau du manteau du noyau dentelé, anomalies des enzymes oxydatives), des myoclonies ne sont décrites que par ROSS et ZEMAN (6), et surtout l'évolution est toujours très grave, d'où l'importance des études anatomo-pathologiques post-mortem - alors que nous n'en avons qu'une à notre disposition (cas 1 de LEMERLE et Coll. (11))-, et qui ne montre aucune anomalie ; mais là non plus le lien entre néoplasme et signes neurologiques n'a pu être identifié.

Si, en raison de l'analogie clinique nette existant entre notre syndrome oculo-cérébello-myoclonique et celui de certaines encéphalites infectieuses avec opsoclonies (ORZECOWSKI (2), COGAN (3)), une étiologie virale - le virus neurotrope étant doté de propriétés oncogéniques (LEMERLE et Coll. (11)) - pouvait être avancée, elle n'a jamais pu être confirmée, les recherches du virus restant négatives, et c'est la théorie immunologique qui paraît actuellement la plus probable ; les

travaux de HELLSTROM et Coll. (13), parus en 1968, l'appuient ; ils démontrent que la multiplication, sur boîte de Pétri, des cellules de neuroblastome est inhibée par les lymphocytes du "propriétaire" de la tumeur transplantée (alors que, dans les mêmes conditions, la croissance des fibroblastes de la peau de ce même patient n'est pas freinée), par les lymphocytes d'autres porteurs de neuroblastome, et même par les lymphocytes des mères de tous ces sujets ; les mêmes résultats sont observés avec le plasma de ces différents donneurs, mais à condition que le complément soit actif ; étant donné que les mêmes cultures cellulaires ne sont stoppées ni par les lymphocytes, ni par le plasma d'individus sains, ou porteurs d'une maladie non néoplasique, ou encore porteurs d'une tumeur autre qu'un neuroblastome, HELLSTROM et Coll. (13) confèrent à celui-ci un rôle immunitaire spécifique, cellulaire et humoral, joué par des antigènes qu'ils nomment TSTA (tumor-specific transplantation antigen) ; bien sûr, ce rôle n'est pas l'apanage des neuroblastomes avec syndrome neurologique, et ne peut donc être considéré comme la cause directe de ce dernier ; de plus, jusqu'ici, il n'a été prouvé qu'in vitro : il semblerait qu'in vivo il soit neutralisé par certains facteurs circulants encore inconnus (HELLSTROM et Coll. (13)) ; or, puisque nous sommes dans le domaine des hypothèses, ne pouvons-nous supposer que, dans certains cas, cette inhibition soit ou inexistante ou levée par d'autres facteurs (s'opposant aux premiers), ce qui serait à l'origine d'un conflit antigènes-anticorps s'étendant à des points précis du système nerveux central, ayant une activité antigénique très proche de celle du neuroblastome ? Quoiqu'il en soit, si les expériences de HELLSTROM et Coll. (13) n'expliquent pas tout et si bien des énigmes restent à résoudre, elles sont en faveur de la théorie immunologique, ainsi que :

- les anomalies immunoélectrophorétiques que nous avons déjà évoquées, et que nous rappelons : augmentation des IgG dans le sang et le liquide céphalo-rachidien dans le cas 2 de DYKEN et KOLAR (8), importante diminution des IgG et légère élévation des IgA dans le cas 2 de LEMERLE et Coll. (11), diminution des IgG et des IgA avec augmentation des IgM dans le

cas 3 de LEMERLE et Coll. (11) ;

- la présence de plasmocytes dans le sédiment du liquide céphalo-rachidien du cas 2 de DYKEN et KOLAR (8) ;

- enfin, l'action souvent très favorable, parfois spectaculaire, des corticoïdes et de l'ACTH sur le syndrome neurologique, même si elle est transitoire.

IV - C O N C L U S I O N S

=====

A l'occasion de deux observations personnelles, nous avons tenté de réunir un maximum d'informations sur le syndrome oculo-cérébello-myoclonique avec neuroblastome ; en comparant nos 2 cas à 10 observations de la littérature, nous avons surtout voulu opposer à l'unité des données cliniques - syndrome neurologique, caractérisé par l'association de troubles cérébelleux, de myoclonies et d'opsoclonies, pour lequel les examens complémentaires sont négatifs, et qui révèle presque toujours, chez des enfants le plus souvent de moins de 16 mois et sans antécédents pathologiques, l'existence d'un neuroblastome fréquemment médiastinal, peu sécrétant, rarement métastatique - les diverses influences du traitement antitumoral sur l'évolution du syndrome neurologique, ce qui, discréditant l'hypothèse d'une relation directe entre celui-ci et la tumeur, serait plus en faveur de la théorie immunologique, théorie qui semble actuellement la plus probable.

Le Président de la Thèse,

F. LARBRE

VU, le Directeur de l'U.E.R.,

D. GERMAIN

VU et permis d'imprimer
LYON, le 30 novembre 1972

Le Président de l'Université C. Bernard,
P. le Président, le 1er Vice-Président,
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

R. TOURAINE

V - B I B L I O G R A P H I E

=====

1 - CUSHING H., WOLBACH S.B.

The transformation of a malignant paravertebral sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma.
Amer. J. Path., 1927, 3, 203

2 - ORZECZOWSKI C.

De l'ataxie dysmétrique des yeux : remarques sur l'ataxie des yeux dite myoclonique (opsoclonie - opsochorie).
J. Franç. Psychol. Neurol., 1927, 35, 1

3 - COGAN, D.G.

Ocular dysmetria : flutterlike oscillations of eyes, and opsoclonus.
Arch. Ophtal., 1954, 51, 318

4 - GARCIN R., LAPRESLE J.

Sur un cas d'atrophie cérébelleuse corticale subaiguë en relation avec un épithélioma du larynx.
Bull. Soc. méd. Hôp., Paris, 1956, 72, 761

5 - BRAIN, W.R.B., WILKINSON, M.

Subacute cerebellar degeneration in patients with carcinoma. In BRAIN W.R.B. (lord) and NORRIS F. Jr : The remote effect on the nervous system.
Ed. Grune and Stratton, N.Y., 1965, 17

6 - ROSS A.T., ZEMAN W.

Opsoclonus, occult carcinoma, and chemical pathology in dentate nuclei.
Arch. Neurol., 1967, 17, 546

7 - SOLOMON G., CHUTORIAN A.

Opsoclonus and occult neuroblastoma.
New. Engl. J. Med., 1968, 91, 305

8 - DYKEN P., KOLAR O.

Dancing eyes, dancing feet : infantile polymyoclonia.
Brain, 1968, 91, 305

9 - DAVIDSON M., TOLENTINO Y., SAPIR S.

Opsoclonus and neuroblastoma.
New Engl. J. Med., 1968, 279, 948

0 - BRAY P., ZITER F., LAHEY M.E., MYERS G.

The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy
J. Pediat., 1969, 75, 983

- 1 - LEMERLE J., LEMERLE M., AICARDI J., MESSICA C., SCHWEISGUTH O.
Trois cas d'associations à un neuroblastome d'un syndrome oculo-cérébello-myoclonique.
Arch. franç. Pédiat., 1969, 26, 547
- 2 - DESPRES P., HEROIN Cl., SERINGUE Ph.
Encéphalopathie myoclonique avec opsoclonies.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.), 1968, 44, 705
- 3 - HELLSTRÖM, I.E., HELLSTRÖM, K.E., PIERCE, G.E., and BILL, A.H.
Demonstration of cell-Bound and humoral immunity against neuroblastoma cells.
Proc. nat. Acad. Sci., 1968, 60, 1231
- 4 - LARBRE F., BETHENOD M., GUIBAUD P., MAMELLE J.C., GENOUD J.
Syndrome oculo-cérébello-myoclonique et neuroblastome.
Arch. franç. Pédiat., 1972, 29, 411
- 5 - GEISER, C.F. and EFRON, M.L.
Cystathioninuria in patients with neuroblastoma or ganglioneuroblastoma.
Cancer, 1968, 22, 856
- 6 - GRO G., SELBECK and GOLL U.
Myoclonic Encephalopathy.
Klinische Pädiatrie, 1972, Band 184, Heft 5, s. 393

TABLE DES MATIERES
=====

INTROCUCTION.....	p. 1
I - LES OBSERVATIONS.....	p. 2
- Nos observations personnelles.....	p. 2
- Les observations de la littérature.....	p. 10
II - ETUDE SYNTHETIQUE DES OBSERVATIONS.....	p. 22
III - COMMENTAIRES.....	p. 34
IV - CONCLUSIONS.....	p. 39
V - BIBLIOGRAPHIE.....	p. 40

